

Aus der II. Inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses

Berlin Moabit

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. W. Pribilla

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PARIETALZELL-
AUTOANTIKÖRPER UND INTRINSIC FACTOR-
AUTOANTIKÖRPER BEI KLINISCH GESUNDEN UND BEI
PATIENTEN MIT PERNIZIÖSER ANÄMIE, CHRONISCH-
ATROPHISCHER GASTRITIS, MAGEN-ULCUS ODER
MAGEN-CARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Rabl

aus Kiel

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses Berlin Moabit

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. W. Pribilla

Experimentelle Untersuchungen über Parietalzell-Autoantikörper und intrinsic factor-Autoantikörper bei klinisch Gesunden und bei Patienten mit perniziöser Anämie, chronisch - atrophischer Gastritis, Magen-Ulcus oder Magen-Carcinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Rabl
aus Kiel

Referent: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Korreferent: Professor Dr. med. Gerhard Palme



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.1.1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
I. Geschichte der Perniziosa-Forschung bis etwa 1955	1
II. Immunologische Aspekte der Perniziosa (Antikörper bei der Perniziosa: Schweine- intrinsic factor-Antikörper, Antikörper gegen Transcobalamin II, intrinsic factor- Autoantikörper, Parietalzell-Autoantikör- per. Immunologische Verwandtschaft mit an- deren Krankheiten)	2
III. Aufgabe dieser Studie	8
Material und Methoden	9
I. Untersuchter Personenkreis	9
a) Aufteilung auf Krankheitsgruppen und Kontrollen	9
b) Herkunft der untersuchten Seren	9
c) Sicherung der Diagnosen	10
d) Behandlung der Blutproben bis zur Untersuchung	10
II. Methoden	11
a) Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Parietalzell-Autoantikörpern	11
b) Nachweis von Parietalzell-Autoantikörpern mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion	16
c) Nachweis von intrinsic factor-Autoanti- körpern mit der Kohle-Adsorptionstechnik	19
Ergebnisse	23
I. Kontrollen	23
II. Perniziosa	24
III. Chronisch-atrophische Gastritis	26
IV. Magen-Ulcus	27
V. Magen-Carcinom	28

	<u>Seite</u>
Diskussion	29
I. a) Klinische Bedeutung der Parietalzell-Antikörper	29
b) Klinische Bedeutung der intrinsic factor-Antikörper	31
II. Wo werden die gastrotropen Autoantikörper gebildet?	32
III. Ätiologische Bedeutung der gastrotropen Autoantikörper	33
Zusammenfassung	36
Literatur	37

E i n l e i t u n g

I. Geschichte der Perniziosa-Forschung bis etwa 1955

Bis zu unserer heutigen Anschauung von der Perniziosa als einer Sonderform des Vitamin B₁₂-Mangels war es ein weiter Weg, der bis weit in dieses Jahrhundert hinein durch ein weitgehendes Fehlen gesicherter ätiologischer Vorstellungen gekennzeichnet war: Weder hatten die ersten Beschreibungen dieses Leidens um die Mitte bzw. bald nach der Mitte des vorigen Jahrhunderts durch Addison (2) und Biermer (9) schon Licht in das Dunkel ihrer Entstehung gebracht, noch hatte Fenwicks (18) 1870 mitgeteilte Beobachtung, daß mit der Perniziosa üblicherweise eine Atrophie der Magenschleimhaut vergesellschaftet sei, bereits zu fruchtbaren Vorstellungen über die Entstehung dieser Krankheit geführt.

Einen plötzlichen dramatischen Aufschwung erlebte die Perniziosa-Forschung erst in den Zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts: 1926 führten Minot und Murphy (48) die orale Perniziosa-Therapie mit roher Leber ein und konnten damit die bis dahin absolut tödliche Krankheit beherrschen. 1930 zeigte Gänsslen (21), daß derselbe Effekt auch mit einem eiweißfreien, intramuskulär applizierbaren Leberextrakt erreichbar war. Diese verbesserte Form der Behandlung blieb dann in der Folge für etwa zwei Jahrzehnte die Grundlage der Perniziosa-Therapie. Der entscheidende theoretische Fortschritt wurde 1929 erzielt, als Castle (11) auf Grund systematischer Experimente zusätzlich zu einem bei der Lebertherapie von außen zugeführten "extrinsic factor" auch noch die Existenz eines vom Magen sezernierten und die "extrinsic factor"-Resorption fördernden "intrinsic factor" postulierte. Damit waren die Bahnen abgesteckt, auf denen sich eine Generation lang die Perniziosa-Forschung bewegen sollte. In geradliniger Fortsetzung dieser Arbeiten fanden fast gleichzeitig klickes et al. (55) sowie Smith and Parker (67) 1948 das ent-

scheidende therapeutische Prinzip der Leberextrakt-Behandlung im Vitamin B₁₂, dem Äquivalent von Castles "extrinsic factor", dessen Struktur dann schließlich 1955 von einer Arbeitsgruppe um Dorothy Hodgkin (33) ermittelt werden konnte. Für den "intrinsic factor" steht die genaue Strukturauklärung noch aus. Immerhin wird aber auch der Weg zu diesem Ziel bereits von einer beachtlichen Fülle detaillierter Untersuchungen markiert.*^{*)} Nach Glass (24) soll es sich um ein Glykoprotein handeln, das strukturell den Blutgruppensubstanzen nahesteht, ein Molekulargewicht von 114.000 bis 119.000 besitzt und wahrscheinlich als Dimer vorliegt. Sein Bildungsort sollen die Parietalzellen sein. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit soll es identisch sein mit dem esteraseaktiven Antigen VI A, das von Rapp (53,54) in Magenschleimhaut und Magensaft des Menschen nachgewiesen und sehr ausführlich immunchemisch untersucht wurde.

II. Immunologische Aspekte der Perniziosa

Völlig neue Gesichtspunkte ergaben sich jedoch Ende der Fünfziger Jahre, als von mehreren Autoren und Arbeitsgruppen Befunde über das Auftreten verschiedener Antikörper im Serum von Perniziosa-Kranken mitgeteilt wurden. Als Initialzündung wirkte eine klinische Beobachtung bzw. deren wissenschaftliche Bearbeitung: Schwartz et al. (62) war 1957 aufgefallen, daß die orale Verabreichung von Schweine-intrinsic-factor-Konzentraten im Rahmen der Perniziosa-Therapie jeweils nach einiger Zeit oft ihre anfänglich gute Wirksamkeit verlor. 1958 konnte dann dieses Phänomen von Schwartz (63) auf artspezifische Antikörper gegen Schweine-intrinsic factor, deren Entstehung überhaupt erst durch die genannte Therapie induziert worden war, zurückgeführt werden. Ferner stellte sich heraus, daß diese Antikörper mit den nur kurze Zeit später entdeckten weiter unten beschriebenen gastro-

*) Weiterführende Literatur hierzu bei Glass (23,24) sowie Faillard, Pribilla und Posth (17).

tropen Autoantikörpern nicht identisch sind und daß sie eindeutig nur unter der genannten Therapie mit Schweine-intrinsic-factor-konzentraten auftreten. Bei der heute ausschließlich angewandten parenteralen B_{12} -Gabe sind sie dagegen nicht zu beobachten, sind also völlig vermeidbar. Da sie somit in keinem ursächlichen Zusammenhang mit Ätiologie und Pathogenese der Perniziosa stehen, beanspruchen sie heute nur noch geringes Interesse.

1968 beschrieben Olesen, Hom und Schwartz (49,55) einen Antikörper gegen das B_{12} -bindende Serumprotein Transcobalamin II. Die Entstehungsursache dieses Immunglobulins sollen den genannten Autoren zufolge bestimmte langwirksame B_{12} -Präparate sein. Also handelt es sich ganz offensichtlich auch hier wieder nicht um einen spontan auftretenden, sondern um einen durch die Therapie induzierten Antikörper. Demnach dürfte in der theoretischen Diskussion über die Perniziosa-Entstehung diesem Transcobalamin II-Antikörper ebensowenig eine entscheidende Rolle beigemessen werden wie dem Antikörper gegen Schweine-intrinsic factor.

Völlig anders liegen dagegen die Verhältnisse für bestimmte gastrotrope Antikörper, die gänzlich unabhängig von irgendeiner Therapie auftreten können: So wies Taylor (71) 1959 bei einer Gruppe bislang unbehandelter Perniziosa-Patienten in 9 von 19 Fällen eine nicht artspezifische intrinsic factor-hemmende Substanz im Serum nach, deren Entstehungsursache er schon damals in autoimmunaggressiven Vorgängen vermutete. 1960 zeigte Schwartz (64), daß es sich bei dieser artspezifischen intrinsic factor-hemmenden Substanz um ein 7S-Gammaglobulin (IgG-Globulin), also auch wieder um einen Antikörper handelte. Bald fiel auf, daß sich für das Auftreten dieses Immunglobulins bei der Perniziosa unterschiedliche Häufigkeiten ergaben, je nachdem, auf welchem Prinzip die verwendete Nachweismethode beruhte: Meist etwa 50 bis 60 % bei Methoden, die auf der Blockierung der B_{12} -Bindungs-

kapazität intrinsic factor-haltigen Magensaftes durch Perniziosa-Serum basierten, dagegen nur gut 30 % bei anderen Methoden, bei denen mit Hilfe von Perniziosa-Serum intrinsic factor- B_{12} -Komplexe in ihrer elektrophoretischen Mobilität oder in ihrer Ausfällbarkeit verändert werden. Daher sprachen schon 1964 Roitt, Doniach und Shepland (56) die Vermutung aus, daß es nicht nur einen, sondern wahrscheinlich zwei intrinsic factor-Autoantikörper gebe, die gegen jeweils verschiedene Determinanten des intrinsic factor-Moleküls gerichtet sein müßten. Diese Ansicht wurde 1966 und 1967 von einer Arbeitsgruppe um Samloff und Barnett (22,25, 58) sowie von Schade, Feick, Imrie und Schilling (61) bzw. Schade et al. (59,60) auf Grund sehr sorgfältiger experimenteller Untersuchungen bestätigt. Wie die Abbildung 1 zeigt, blockiert der häufigere Antikörper - in der Literatur meist "blockierender Antikörper" oder "Antikörper I" genannt - die Bindung des Vitamin B_{12} an den intrinsic factor. Der seltenere "Antikörper II" dagegen läßt die B_{12} -Bindungsfähigkeit des intrinsic factor völlig unbeeinträchtigt, kann also erst später bei der B_{12} -Resorption im unteren Ileum störend wirken. Der Tatsache, daß es zwei verschiedene Typen von intrinsic factor-Antikörpern gibt, wird bisher keine weiterreichende Bedeutung beigemessen, da der Antikörper II offenbar nie ohne den Antikörper I auftritt und andere als die geschilderten serologischen Unterschiede nicht gefunden worden sind. Beide Immunglobuline sind fast ausschließlich bei der Perniziosa gefunden worden.*)

Schließlich wurde 1962 von Irvine, Davies, Delamore und Williams (36) sowie von Taylor, Roitt, Doniach, Couchman u. Shapland (72) noch ein weiterer Antikörper-Typ bei der Perniziosa beschrieben, der in der Komplementbindungsreaktion

*) Über seltene seropositive Fälle ohne Perniziosa s.u. in der Diskussion. - Wenn im folgenden um der Kürze willen nur von "intrinsic factor-Antikörpern" ohne weitere Spezifizierung die Rede ist, dann ist damit stets der Antikörper I gemeint.

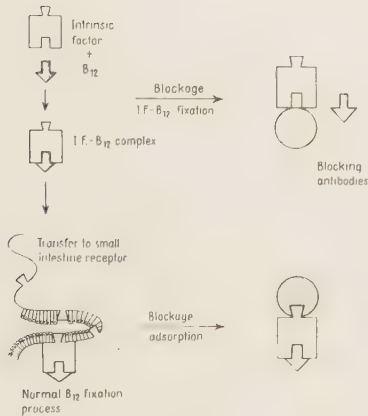


Abbildung 1 (aus: Hartl (29)):

Oben rechts: Antikörper I;
unten rechts: Antikörper II.

mit Magenschleimhaut-Präparationen reagierte, nicht aber mit intrinsic factor oder mit Homogenaten aus anderen Bereichen des Gastrointestinaltraktes als dem Corpus-Fundus-Abschnitt des Magens. Außer der Komplementbindungsreaktion wandte die genannte Arbeitsgruppe von Taylor et al. auch die indirekte Coons-Technik zum Nachweis dieser Magenschleimhaut-Antikörper an. 1963 konnte Irvine (37) in immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß die Magenschleimhaut-Antikörper mit zytoplasmatischen Antigenen der Parietalzellen der eigenen Magenschleimhaut reagieren, offenbar also völlig zu Recht als Autoantikörper bezeichnet werden durften. Als Sitz des Antigens hatten die ersten Untersucher Mitochondrien und Mikrosomen der Parietalzellen bezeichnet (37,72). Bauer, Roitt und Doniach (7) zeigten 1965,

daß die Lokalisation des Antigens in menschlichen Belegzellen auf die von den Elektronenmikroskopikern so genannten "glatten Membranen" ("smooth membranes"), d.h. auf die nicht mit Ribosomen besetzten Anteile der Mikrosomenfraktion, beschränkt ist. Zu demselben Ergebnis gelangten Ward und Nairn (75) 1967 an Hand kombinierter serologischer und elektronenoptischer Untersuchungen an Belegzellen des Kinderlabmagens. 1970 konnten dann Hoedemaeker und Ito (34) das Parietalzellantigen noch erheblich genauer lokalisieren: Mit elektronenhistochemischen Methoden konnten sie zeigen, daß das Antigen, das tatsächlich in den glatten Membranen der Belegzellen vorliegt, fast ausschließlich in dem zum Drüsenlumen hin gelegenen Teil der äußeren Zellmembran zu finden ist. Dabei handelt es sich um den Bereich der Zellmembran, der die Mikrovilli auf der freien Oberfläche bedeckt und die Sekretkanälchen umsäumt. Diejenigen glatten Membranen, die die weiter innen liegenden zytoplasmatischen Bläschen bedecken, sowie das Tubulussystem enthalten diesen Untersuchungen zufolge dagegen kein Parietalzellantigen.

Belegzell-Autoantikörper wurden von den meisten Untersuchern bei etwa 75 - 90 % der Perniziosa-Fälle gefunden. Für die chronische Gastritis ergab sich demgegenüber meist ein Anteil von 50 - 60 % seropositiver Fälle. Beim Ulcus ventriculi fanden Doniach und Koitt (16) in 22 % der von ihnen untersuchten Fälle Parietalzell-Antikörper, während Hartl et al. (28) beim Magen-Ulcus - ebenso wie bei Magen-Neoplasien - keine Antikörper nachweisen konnten. Für Kontrollen bzw. Blutspender wurde zwar von Taylor et.al. (72) ein Anteil von 11 % seropositiver Fälle mitgeteilt; in anderen Veröffentlichungen liegen die entsprechenden Werte aber erheblich niedriger. Daß von verschiedenen Autoren gelegentliche Magenschleimhaut-Antikörper-Befunde auch bei einer Reihe weiterer Erkrankungen erhoben wurden, sei hier nur kurz vermerkt.*)

*) Tabellarische Übersicht bei Steffen (68), S.480.

offenbar auf einem völlig anderen ätiologischen und pathogenetischen Prinzip beruht, fallen alle Tests auf gastro-trope Autoantikörper negativ aus (16).

Ein weiterer interessanter Aspekt ergab sich, als 1962 Irvine et al. (36), Tudhope und Wilson (73) sowie Markson und Moore (43) auf das häufige gemeinsame Auftreten von Perniziosa und Immunthyreoiditiden sowie entsprechende Befunde von Organ-Autoantikörpern aufmerksam machten. So fanden sich unter den von Irvine et al. mitgeteilten Fällen bei 24 % der Patienten mit spontaner Hypothyreose und 29 % der Thyreoiditis-Fälle Magenschleimhaut-Antikörper. Das ungefähre Spiegelbild hiervon ergab sich dagegen für Schilddrüsen-Antikörper, die bei 64 % der Hypothyreose-, 81 % der Thyreoiditis- und 37 % der Perniziosa-Fälle nachweisbar waren. 1967 berichteten Irvine et al. (39) dann von Antikörpern, die in vitro mit zytoplasmatischen Antigenen der Nebennierenrinde reagieren und ausschließlich beim idiopathischen Morbus Addison nachweisbar sind. Gleichzeitig können jedoch eine Hashimoto-Thyreoiditis, eine Perniziosa und wohl auch ein idiopathischer Hypoparathyreoidismus auftreten. Die sehr enge klinische und serologische Verwandtschaft dieser Krankheiten wird durch eine bemerkenswerte Fülle gemeinsamer Charakteristika dokumentiert: Außer den erwähnten Antikörper-Befunden handelt es sich vor allem um eine lymphozytäre Infiltration und konsekutive Atrophie der befallenen Gewebe, ferner um das Phänomen, daß häufig jeweils ein Gewebe vorrangig von dem Krankheitsprozeß betroffen ist, während die anderen Gewebe subklinisch erkranken, sodann um den bevorzugten Befall von Frauen und schließlich um eine deutliche familiäre Häufung (39). So liegt der Gedanke nahe, daß sich außer den Immunthyreoiditiden und der Perniziosa auch noch der idiopathische Morbus Addison und der idiopathische Hypoparathyreoidismus unter einem gemeinsamen Syndrom von autoaggressiver Polyadenopathie begreifen lassen.

III. Aufgabe dieser Studie

So stellt sich die Perniziosa heute - lange nachdem sie den Schrecken des drohenden "perniciosum" verloren hat - für die Forschung als ein Gebiet von höchster Aktualität dar. Und so sollte es erstaunen, daß jahrelang die einschlägigen ausländischen Berichte hierzulande zwar mit Interesse zur Kenntnis genommen, nicht aber einer Nachprüfung unterzogen wurden. So lag bis zu der Zeit, als die vorliegende Arbeit begonnen wurde, noch keine diesbezügliche aus Deutschland stammende Veröffentlichung mit eigenen experimentellen Ergebnissen vor. Daher sollten die hiesigen Verhältnisse einmal untersucht und mit den ausländischen Berichten verglichen werden. Dazu erschien das Krankengut des Städtischen Krankenhauses Moabit insbesondere wegen seiner recht häufigen Perniziosa-Fälle gut geeignet. Das Thema wurde hinsichtlich der experimentellen Untersuchungen von vornherein eingegrenzt auf die Perniziosa, die chronisch-atrophische Gastritis, das Magen-Ulcus, das Magen-Carcinom und eine Kontrollgruppe. Nicht berücksichtigt wurden aus Gründen der notwendigen Stoffbeschränkung also vor allem die oben beschriebenen autoaggressiven Endokrinopathien.

Material und Methoden

I. Untersuchter Personenkreis

a) Aufteilung auf Krankheitsgruppen und Kontrollen

Zu dem oben genannten Zweck wurden die Seren von 31 Patienten mit perniziöser Anämie, 20 Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, 18 Patienten mit Ulcus ventriculi, 13 Patienten mit Magen-Carcinom sowie einer Kontrollgruppe von 34 Blutspendern auf zirkulierende Magenschleimhaut-Autoantikörper untersucht. Außerdem wurden die Seren von 25 Perniziosa-Patienten, 7 Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, 8 Magen-Ulcus-Patienten, drei Patienten mit Magen-Carcinom und 12 Blutspendern auf zirkulierende Autoantikörper gegen intrinsic factor untersucht. Die Differenz gegenüber der größeren Zahl der auf Parietalzell-Autoantikörper untersuchten Seren ergibt sich im wesentlichen daraus, daß der Nachweis von intrinsic factor-Antikörpern nicht von vornherein zu den Zielen der vorliegenden Studie gehörte, sondern erst im weiteren Verlauf der Arbeit in das Programm mit aufgenommen wurde, - zu einer Zeit, als vor allem viele ehemalige stationäre Patienten nicht mehr erreichbar waren.

b) Herkunft der untersuchten Seren

Die Blutproben, von denen die untersuchten Seren stammen, wurden ausschließlich im Städtischen Krankenhaus Moabit gewonnen: Der geringe Teil der Perniziosa-Patienten, der überwiegende Teil der Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis befanden sich in stationärer Behandlung in der II. Inneren Abteilung (dirigierender Arzt: Prof. Dr. Pribilla). Die meisten Perniziosa Patienten wurden dagegen in der "Geschwulstberatungsstelle" (Prof. Dr. Pribilla, Frau Dr. Albrecht) ambulant behandelt. Einige Magen-Ulcus-Kranke lagen stationär in der I. Inneren Abteilung (dirigierender Arzt:

Prof. Dr. Bayer) und einige Magen-Carcinom-Patienten in der Chirurgischen Abteilung (damaliger dirigierender Arzt: Dr. Hellenschmied). Die Blutspender-Seren stammten aus der Blutspender-Zentrale (Dr. Fischer) im Bakteriologisch-serologischen Institut (dirigierender Arzt: Dr. Brandenburg). Dort wurde auch der weit überwiegende Teil der experimentellen Arbeit durchgeführt.

c) Sicherung der Diagnosen

Die Diagnosen waren außer durch Erhebung der Anamnese, klinische Untersuchung und Feststellung der entsprechenden Symptomatik folgendermaßen gesichert worden: perniziöse Anämie entweder durch Untersuchung des Knochenmarkes oder durch den Schilling-Test, meistens aber mit Hilfe beider Methoden; chronisch-atrophische Gastritis durch Magenschleimhautbiopsie (histologische Untersuchung im Pathologischen Institut, dirigierender Arzt: Prof. Dr. Kloos); Magen-Ulcus und Magen-Carcinom mindestens röntgenologisch, meist aber zusätzlich gastroskopisch.

Bei den Blutspendern handelte es sich um sowohl subjektiv als auch klinisch gesunde Männer, die sich vorwiegend im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter befanden.

d) Behandlung der Blutproben bis zur Untersuchung

Gleich nach ihrem Eintreffen im Bakteriologisch-serologischen Institut wurden die Blutproben zentrifugiert. Die entsprechenden Seren wurden nach der Trennung vom Sediment jeweils in mehrere Portionen aufgeteilt, bei -20°C eingefroren und erst zur Untersuchung aufgetaut. Bis zur letzten Verwendung waren sie nicht länger als höchstens sechs Monate eingefroren.

II. Methoden

a) Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Parietalzell-Antikörpern

Zur Untersuchung auf zirkulierende Magenschleimhaut-Autoantikörper wurde die sogenannte indirekte Coons-Technik angewandt. Im Prinzip geht es dabei um folgendes: Coons et al. (13) hatten ursprünglich bekannte Antiseren mit einem fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt und auf Gefrierschnitte bestimmter Gewebe einwirken lassen. So gelang es ihnen, in den untersuchten Geweben Antigene nachzuweisen, die den Antikörpern des zugefügten Antiserums entsprachen ("direkte Coons-Technik"). Mellors et al. (44-46) ließen dagegen unbekannte Seren auf Organ-Schnitte, die ein bekanntes Antigen enthielten, einwirken und fügten danach noch fluoreszeinmarkiertes Coombs-Serum hinzu. Mit dieser Methode konnten sie Antikörper gegen das bekannte Antigen nachweisen. ("indirekte Coons-Technik"). Zur Untersuchung auf Magenschleimhaut-Autoantikörper ist die indirekte Coons-Technik erstmals 1962 von Taylor et al. (72) sowie 1963 von Irvine (37) angewandt worden. Als Antigen-haltiges Präparat verwendeten diese Autoren Gefrierschnitte menschlicher Magenschleimhaut. De Boer, Nairn und Maxwell (14) konnten dann 1965 auf Grund sorgfältiger vergleichender Untersuchungen zeigen, daß man statt menschlicher Magenschleimhaut auch die Drüsenzzone von Rattenmägen nehmen kann und dann Ergebnisse von gleicher Zuverlässigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität erhält.

Im einzelnen geht man bei dieser Methode nun folgendermaßen vor: Unfixierte Gefrierschnitte des drüsenhaltigen Anteils von Rattenmägen werden mit einem Tropfen des zu untersuchenden und nach Jeffries et al. (41) verdünnten menschlichen Serums (1 : 4) überschichtet. Nach halbstündiger Einwirkung in feuchter Kammer und bei Zimmertemperatur werden die Schnitte jeweils fünf Minuten lang einer doppelten Waschung

mit Phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung (pH 7,1, 0,01 M Phosphat) unterzogen. Darauf läßt man - wiederum in feuchter Kammer und bei Zimmertemperatur - einen Tropfen fluoreszinmarkierten Coombs-Serums ("Rabbit-anti-human- γ -Globuline" fluoreszeinmarkiert der Firma Sylvana, bezogen über Firma Molter, Heidelberg) 20 Minuten lang auf das Präparat einwirken. Nach nochmaliger doppelter Waschprozedur in gepufferter NaCl-Lösung tropft man etwas gepuffertes Glyzerin auf den Schnitt, legt ein Deckglas darauf und betrachtet dann das fertige Präparat im Fluoreszenzmikroskop (Fluoreszenzmikroskop der Firma Zeiss mit Quecksilber-Höchstdrucklampe HBO 200). An einem hellen Aufleuchten der Parietalzellen erkennt man, daß eine Reaktion zwischen Magenschleimhaut-Antikörpern und Parietalzell-Antigenen stattgefunden hat. Diesem Phänomen liegt folgender Vorgang zugrunde: Wenn im untersuchten Serum Antikörper gegen Antigene der Belegzellen der Magenschleimhaut vorhanden sind, reagieren beide Partner miteinander und bilden Immunkomplexe. Da aber Immunaggregate allgemein recht stabil sind und nur durch erhebliche p_H - und Elektrolytverschiebungen wieder aufgelöst werden können, bleiben die Antikörper trotz der doppelten Waschprozedur, die die übrigen Serumbestandteile wieder entfernt, an ihrem Reaktionspartner haften. Also findet das jetzt hinzugefügte Coombs-Serum in den menschlichen Antikörpern sein spezifisches Antigen vor, reagiert mit ihm und kann durch den jetzt erfolgenden erneuten Waschvorgang genauso wenig entfernt werden wie vorher die Antikörper des zu untersuchenden menschlichen Serums. Da das verwendete Coombs-Serum mit einem fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt ist, leuchtet es bei ultravioletter Bestrahlung deutlich hell grüngelb auf und markiert auf diese Weise die Tatsache und den Ort der eingetretenen Antigen-Antikörper-Reaktion (siehe Abbildung 2).

Da das Antigen ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert ist, bleibt der Zellkern von der spezifischen Anfärbung ausge-

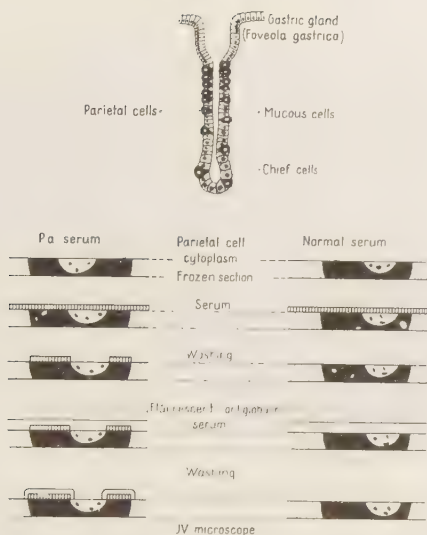


Abbildung 2 (aus Hartl (29)):

Schematische Darstellung des immunfluoreszenz-
mikroskopischen Nachweises von Parietalzell-Ak.

spart. Falls aber im untersuchten Serum keine Parietalzell-Antikörper vorhanden sind, kann natürlich auch keine Antigen-Antikörper-Reaktion eintreten. Die Belegzellen färben sich dann nur dunkel-graugrün. Diese zwar geringe, immerhin aber wahrnehmbare Färbung ist völlig unspezifisch (hierzu wie auch zum folgenden siehe besonders Mayersbach (44)). Diese unspezifische, geringgradige Anfärbung der Belegzellen rührt daher, daß der Fluoreszenzfarbstoff sich histochemisch in etwa wie Eosin verhält, sich also auch ohne spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion, allerdings in erheblich geringerem Maße als das Eosin, an den azidophilen Parietalzellen niederschlägt. Diese Affinität zum Fluoreszenzfarbstoff ist nach Mayersbach (44) in erster Linie Folge

der basischen Reaktion des Gewebes. Ebenfalls unspezifisch, jedoch ganz erheblich stärker als das Parietalzell-Zytoplasma färben sich die Kollagenfasern des Bindegewebes an. Das übrige Gewebe aber bleibt relativ dunkel. Zu unspezifischen Färbungen können auch Plasmaproteine Veranlassung geben, da sie sich sehr leicht im Gewebe niederschlagen und zudem eine hohe Affinität zu Fluoreszenzfarbstoffen besitzen. Insbesondere das bei physiologischer Wasserstoffionen-Konzentration stark negativ geladene Albumin reagiert leicht mit positiv geladenen Gruppen im Gewebe. Man wird also bestrebt sein, die Konzentration störender Serumproteine möglichst niedrig zu halten, ohne andererseits die Empfindlichkeit der Methode zu vermindern. Daher wurde die Arbeitsanweisung von Jeffries et al. (41) in der Hinsicht befolgt, das zu untersuchende Serum in der indirekten Coons-Technik 1 : 4 verdünnt zu verwenden. Außerdem wurde auf Grund der soeben geschilderten Überlegungen auch das markierte Coombs-Serum 1 : 4 verdünnt. Durch diese beiden sehr einfachen Modifikationen wird ein maximaler Kontrast der Farbtintensität und damit eine hohe Zuverlässigkeit bei der Beurteilung der Ergebnisse erzielt. Die Empfindlichkeit der Methode wird andererseits, wie bei anfänglich durchgeführten Vergleichen festgestellt wurde, nicht erkennbar beeinträchtigt. Bei der Auswertung der Präparate wurde das betreffende Serum nur bei hell leuchtender Fluoreszenz der Parietalzellen als Antikörper-positiv bezeichnet. Die Bewertung der Präparate, vor allem das Photographieren zu Dokumentationszwecken, sollte man möglichst bald vornehmen. Denn im Laufe von Tagen nimmt die Fluoreszenz der markierten Antikörper an den Belegzellen - und damit die spezifische Färbung des Parietalzell-Zytoplasmas, das entscheidende diagnostische Kriterium! - deutlich ab, die unspezifische dunkle Fluoreszenz des übrigen Gewebes dagegen zu. Der Kontrast wird also geringer, das Ergebnis unzuverlässiger. Die Abbildungen 3 und 4 sind Beispiele typischer Antikörper-positiver Präparate.



Abbildung 3: Präparat mit Serum von Ten.,
m., Perniziosa,
Vergrößerung 1 : 200 (Einzelheiten s.Text!)

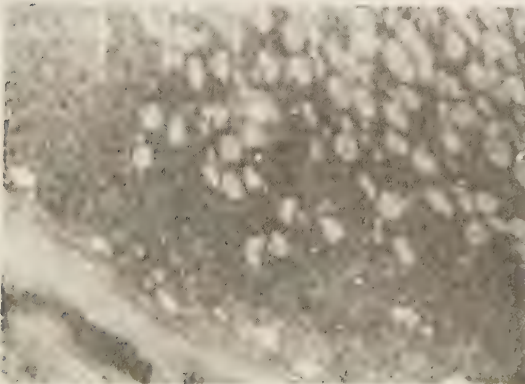


Abbildung 4: Dasselbe Präparat wie Abb.3,
aber Vergrößerung 1 : 500

Bei den für diese Versuche verwendeten Ratten handelt es sich um erwachsene Albinoratten beiderlei Geschlechts, die aus dem Tierstall des Städtischen Krankenhauses Moabit stammten. Unmittelbar nach dem Töten der Tiere wurde der Magen herausgenommen, quer in zwei Teile geschnitten und die distale, drüsenhaltige Hälfte vorsichtig in physiologischer Kochsalzlösung gespült. Darauf wurde dieser Teil des Magens sofort bei etwa -20°C mit dem Kryostat-Mikrotom des Pathologischen Instituts zu $8\text{ }\mu$ dicken Schnitten verarbeitet. Das Gewebe blieb unfixiert und wurde ohne Klebemittel direkt auf den Objektträger aufgetragen. Anfängliche Versuche, einen einfachen Gefriermikrotom zur Herstellung der Schnitte zu benutzen, ergaben keine befriedigenden Resultate. Offenbar ist für diese Technik das Gewebe des Rattenmagens hinsichtlich seiner Konsistenz zu inhomogen und daher dann zu leicht zerreiblich. Bis zur Verwendung wurden die Schnitte dann bei -20°C aufbewahrt. Im allgemeinen wurden die Schnitte nachmittags hergestellt und jeweils am nächsten Tag weiterverwendet. Mit der Anfertigung der endgültigen Präparate sollte man nicht länger als höchstens zwei Tage warten, da möglicherweise das Antigen, auf jeden Fall aber das gesamte Gewebe hinsichtlich des Erhaltungszustandes merklich unter längerer Aufbewahrung leiden. Von jeder Schnittserie wurde jeweils das erste und das letzte Präparat einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterzogen und anschließend im Lichtmikroskop betrachtet, um Lokalisation und Qualität der Schnitte zu kontrollieren.

b) Nachweis von Parietalzell-Antikörpern mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion

Auch die Komplementbindungsreaktion sollte zur Untersuchung auf zirkulierende Magenschleimhaut-Autoantikörper herangezogen werden, da sie sich, wie immer wieder festgestellt worden ist, zur Titerbestimmung wesentlich besser eignet als die Fluoreszenzmikroskopie in der Versuchsanordnung der in-

direkten Coons-Technik. Im Prinzip beruht jede Komplementbindungsreaktion auf folgendem Vorgang: In einer ersten Reaktion gehen Antikörper des zu untersuchenden Serums mit einem bestimmten Antigen eine Antigen-Antikörper-Reaktion ein und binden Komplement, das dem System hinzugefügt worden ist. Verwendet wurde Meerschweinchen-Komplement der Firma Behring-Werke/Marburg/Lahn. (Das im menschlichen Serum vorhandene Komplement ist vorher durch halbstündiges Erwärmen auf 56°C "inaktiviert" worden.) Für die zweite Reaktion, die jetzt zwischen dem sogenannten Ambozeptor - verwendet wurde Ambozeptor der Firma Behring-Werke/Marburg/Lahn - und Hammelerythrozyten stattfindet, steht nun das für die Hämolyse notwendige Komplement gar nicht mehr bzw. nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung. Die erste Antigen-Antikörper-Reaktion hat dann also zu einer Hämolysehemmung im Indikatorsystem geführt. Vor jeder Komplementbindungsreaktion müssen die beiden Komponenten des hämolytischen Systems sowie Komplement und hämolytisches System sorgfältig aufeinander abgestimmt werden (Ambozeptor- bzw. Komplementvorversuch).

Die Komplementbindungsreaktion wird in der gesamten Serologie im Rahmen zahlreicher Untersuchungen verwendet, durchaus nicht nur zur Lues-Diagnostik, sondern zum Beispiel auch zum Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene zytoplasmatische Antigene. Entscheidend für das Gelingen und die Zuverlässigkeit der Methode ist jedoch die Gewinnung eines einwandfreien, reagiblen Antigens. Um das zu erhalten, wurde aus Ratten-, Meerschweinchen- und Kaninchenmägen die Schleimhaut von der Muscularis abgekratzt, mit der dreifachen Menge 10 %iger Sacchrose in Phosphat-gepuffelter Saline (s.o.) versetzt, mit einem Homogenisator zerkleinert (zweimal je drei Minuten im Eiswasserbad), bei 500 und 10.000 g zentrifugiert und das Sediment (Zellkerne bzw. Mitochondrien) jeweils verworfen. Die dann als Antigen-Extrakte verwendeten Überstände nach dem zweiten Zentrifugieren

wirkten jedoch hämolysierend, ohne daß vorher etwa Komplement hinzugegeben worden wäre. Somit waren sie nicht verwendbar. Denn bei der Komplementbindungsreaktion besteht das diagnostische Kriterium ja gerade in der Hämolysenhemmung. Wenn es aber schon vor Beginn der eigentlichen Indikatorreaktion zu einer Hämolyse gekommen ist, sieht man sich dieses Kriteriums beraubt. Daß Antigen-Lösungen unter Umständen hämolysierend wirken können, wird selten beschrieben und auch dann nur, soweit uns bekannt, ohne Angaben der Gründe (siehe z.B. 66, S.188).

Da der von uns hergestellte Antigen-Extrakt durch Zugabe einer gleichen Menge Anti- β_{1c}/β_{1a} (Anti- β_{1c}/β_{1a} der Firma Hyland) - "Anti-Komplement" - seine hämolysierende Wirksamkeit einbüßte, liegt der Gedanke nahe, daß Komplement für die geschilderte Eigenschaft des Antigen-Extraktes von entscheidender Bedeutung gewesen sein muß. Vielleicht handelte es sich dabei um Gewebe-Komplement aus dem verarbeiteten Material, das im Verlaufe der Aufbereitung nur ungenügend eliminiert oder inaktiviert worden war. Wegen dieser Schwierigkeiten sind wir dann dazu übergegangen, Labmagen vom Rind aufzubereiten, den Ward und Nairn (75) wegen seines relativen Antigen-Reichtums und seiner Größe sehr empfehlen. Labmagen vom Rind wurde auf dem Spandauer Schlachthof unmittelbar nach Tötung des Tieres gewonnen und etwa 20 Minuten später in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde die Schleimhaut von der Muscularis abgetrennt und bei -20°C solange eingefroren, bis sie weiterverarbeitet wurde. Vorher wurde noch ein Gefrierschnitt angefertigt, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, im Lichtmikroskop betrachtet und insbesondere auf seinen Gehalt an Belegzellen kontrolliert. Später wurde die Schleimhaut kleingeschnitten, mit der dreifachen Menge "Homogenisierungspuffer" (0,25 M Saccharose, 0,01 M KCl, 0,005 M MgCl_2 , 0,02 M Tris mit HCl auf pH 7,3 eingestellt) nach Ward und Nairn versetzt, dreimal je drei Minuten lang im Eiswasserbad homogenisiert, 15 Minuten bei

500 g und 30 Minuten bei 10.000 g zentrifugiert, das Sediment jeweils verworfen, dann 90 Minuten bei 105.000 g zentrifugiert, das Sediment - von dem anzunehmen war, daß es die Mikrosomenfraktion enthielte - in der ursprünglichen Menge Puffer wieder aufgelöst und schließlich in der Komplexbindungsreaktion als Antigen verwendet. Leider wurden mit diesem Extrakt jedoch Ergebnisse gewonnen, die nicht genügend reproduzierbar waren und bei denen das Ausmaß der Hämolysehemmung zu geringe Unterschiede zwischen anscheinend "positiven" und "negativen" Befunden erkennen ließ. Möglicherweise enthielt der in der geschilderten Weise hergestellte Antigen-Extrakt also entweder zu wenig Antigen, oder aber das Antigen befand sich nach der Aufbereitung in einem nicht ausreichend reaktionsfähigen Zustand. Aus allen diesen Gründen können keine mit Hilfe der Komplexbindungsreaktion erhobenen Endergebnisse vorgelegt werden.

c) Nachweis von intrinsic factor-Antikörpern mit der Kohle-Adsorptionstechnik

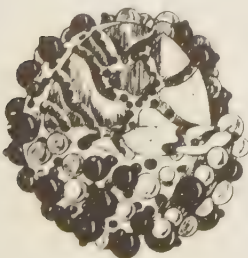
Zirkulierende Autoantikörper gegen intrinsic factor wurden mit der Kohle-Adsorptionstechnik nachgewiesen, die im Prinzip auf Ardeman und Chanarin (3), 1963, zurückgeht. Eine verbesserte Variante dieser Methode, nach der auch hier vorgegangen wurde, ist von Gottlieb, Lau, Wassermann und Herbert ausgearbeitet worden (26). Das Prinzip besteht darin, daß Serum, welches Antikörper gegen intrinsic factor enthält, die Vitamin B₁₂-Bindungskapazität von intrinsic factor-haltigem Magensaft beeinträchtigt. Im einzelnen geht man bei dieser Methode folgendermaßen vor: In 10 ml-Röhrchen werden 2 ml physiologische Kochsalzlösung, 0,1 ml Magensaft, der in der unten beschriebenen Weise gewonnen und weiterbehandelt wurde, und 0,1 ml zu untersuchendes Serum gegeben und 10 Sekunden lang gemischt. Dann gibt man 1,0 ml ⁵⁷CoB₁₂ - spezifische Aktivität: 7,5 nC/ml - hinzu und, nach erneutem Mischen, 2,0 ml "Albumin-Kohle" (siehe unten)

zur Adsorption von freiem, nicht proteingebundenem Vitamin B_{12} . Nach nochmaligem Mischen zentrifugiert man die Röhrchen - hier wurden sie 30 Minuten lang bei 1.000 g zentrifugiert - und mißt die Radioaktivität des Überstandes. Zu diesen Röhrchen mit zu untersuchendem menschlichen Serum kommen noch folgende Kontrollen: ein Röhrchen nur mit $^{57}\text{CoB}_{12}$ (Standard der zu den einzelnen Proben hinzugegebenen Gesamtradioaktivität, unabhängig von der B_{12} -Bindungskapazität des Magensaftes und der Adsorptionsfähigkeit der Kohle), ein Röhrchen mit $^{57}\text{CoB}_{12}$ und "Albumin-Kohle" (Standard der B_{12} -Adsorptionsfähigkeit der Kohle) und ein Röhrchen mit Magensaft, $^{57}\text{CoB}_{12}$ und "Albumin-Kohle" (Standard der B_{12} -Bindungskapazität des verwendeten Magensaftes). Bei allen diesen, bei jeder Probenserie mitgeführten Standards wird die Differenz des Flüssigkeitsvolumens gegenüber den Proben mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Die Meßergebnisse werden folgendermaßen ausgewertet: Wenn das untersuchte Serum Antikörper gegen intrinsic factor enthält, ist die Radioaktivität des Überstandes in dem betreffenden Röhrchen deutlich niedriger als beim Standard der B_{12} -Bindungskapazität des Magensaftes. Einen bestimmten quantitativen Grenzwert geben Gottlieb et al. hierfür nicht an. In den hier vorgelegten Untersuchungen wurde er bei einer Verminderung der B_{12} -Bindungsfähigkeit um 20 % angesetzt. Die Messungen wurden in einem Bohrlochzähler der Firma Telefunken ausgeführt. Die Meßzeit betrug für jedes Röhrchen genau zwei Minuten. Als Adsorptionskohle empfehlen Gottlieb et al. die Sorte "Norit A". Hier wurde stattdessen "Norit SG" verwendet, die zu der Zeit, als die Versuche durchgeführt wurden, in der notwendigen kurzen Frist gerade zu erhalten war. Daß auch diese Sorte für den oben beschriebenen Zweck sehr wohl verwendbar ist, kann unseres Erachtens als völlig gesichert angesehen werden: einmal auf Grund ihrer sehr guten B_{12} -Adsorptionsfähigkeit, die sich in den Versuchen dieser Studie ergeben hat, und zum anderen auf Grund der schriftlichen Auskunft der Firma Greeff Chemicals, New

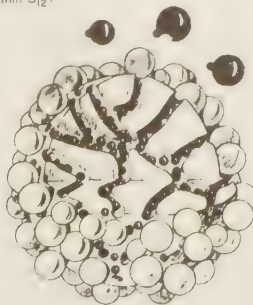
York, daß "Norit SG" nur eine besser gereinigte Form von "Norit A" sei. Oberfläche, Gewicht und Dichte seien indes- sen für beide Sorten identisch ($750 \text{ m}^2/\text{g}$ bzw. 19 lbs/cu.ft.). Zur Herstellung der "Albumin-Kohle", wie die von einer Albu- min-Schicht umhüllte Kohle ("albumin-coated charcoal"), der Einfachheit halber hier genannt wird, gibt man zu einer 5 %igen wässrigen Suspension der Kohle das gleiche Volumen einer einprozentigen wässrigen Lösung von Kinderalbumin. Erst hierdurch erhält die Kohle die Eigenschaft, ausschließ- lich freies, d.h. nicht an intrinsic factor oder andere Pro- teine gebundenes Vitamin B_{12} zu adsorbieren. Gottlieb et al. stellen sich vor, daß das Albumin die einzelnen Kohleparti- kel gewissermaßen umhüllt und nur kleinere Moleküle, so z.B. freies Vitamin B_{12} , in die zahlreichen Poren an der Ober- fläche der Kohle eindringen läßt. Größere Moleküle, wie z.B. der intrinsic factor und der intrinsic factor- B_{12} -Komplex, also "gebundenes B_{12} ", würden dagegen durch die Albumin-Hül- le von den Poren ferngehalten und somit an der Adsorption gehindert. Zur Illustration mag diese aus der Arbeit von Gottlieb et al. entnommene Abbildung 5 dienen:

- 

 = Large molecule (such as intrinsic factor, alone or complexed with vitamin B_{12})
 = Small molecule (such as free vitamin B_{12})



Uncoated charcoal particle adsorbs large and small molecules on its surface. Molecules small enough to get thru its pores are adsorbed on the walls of its channels.



Charcoal particle pre-saturated with large molecules can only adsorb small molecules. (They go thru its pores and are adsorbed on the walls of its channels.)

Charcoal non-specifically adsorbs many large and small molecules. Large molecules (such as intrinsic factor and serum proteins) cannot get into charcoal particle channels thru small pores, and thus are adsorbed only on outer surface and walls of larger channels.

Abbildung 5: (aus Gottlieb et al.(26))

Erklärung im Text

Intrinsic factor-haltiger Magensaft wurde von drei subjektiv und klinisch magengesunden Patienten der II. Inneren Abteilung nach Histalog-Injektion gewonnen und entsprechend der Arbeitsanweisung von Gräsbeck (27) mehrfach durch Gaze filtriert, mit N NaOH auf einen p_H von 9,1 gebracht, 45 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen, mit N HCl auf einen p_H von 7,1 gebracht und 30 Minuten bei 2.700 g zentrifugiert. Darauf wurde das Sediment verworfen und der Überstand bis zur Verwendung bei -20°C eingefroren. Alle Arbeiten mit radioaktivem Material - aber auch nur diese - wurden im Röntgeninstitut des Städtischen Krankenhauses Moabit (dirigierender Arzt: Prof. Dr. Birkner) durchgeführt.

E r g e b n i s s e

Eine mathematisch-statistische Interpretation wurde nicht vorgenommen, da sie angesichts der relativ niedrigen Probanden-Zahlen in den Untergliederungen der Krankheitsgruppen - z.B. 4 intrinsic factor-Antikörper-positive Männer und 7 Frauen - nicht sinnvoll erschien.

I. Kontrollen

Bei den untersuchten Blutspendern verlief der immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis von Parietalzell-Antikörpern in allen 34 Fällen negativ. Auch intrinsic factor-Antikörper konnten in keinem einzigen der 12 untersuchten Kontrollseren gefunden werden. Abweichend von den hier vorgelegten Befunden wird in der Literatur für Kontrollgruppen meist ein geringer Prozentsatz positiver Fälle mitgeteilt, der aber z.B. bei Hartl et al. (28) nur bei 2 % liegt. Der hier für die Kontrollen ermittelte Befund von durchgehend negativ verlaufener Suche nach intrinsic factor-Antikörpern befindet sich dagegen in völliger Übereinstimmung mit der Literatur.

Name	Par.z.-Ak	If-Ak	Name	Par.z.-Ak	If-Ak
Bar m.	-	-	Noa m.	-	
Bia m.	-		Obe m.	-	
Der m.	-		Ott m.	-	
Fie m.	-	-	Pre m.	-	
Fil m.	-	-	Rad m.	-	
Fra m.	-	-	Reu m.	-	
Gra m.	-		Roh m.	-	
Kal m.	-		Roo m.	-	-
Koc m.	-	-	Schmi m.	-	
Kot m.	-	-	Schrö m.	-	
Leh m.	-		Sei m.	-	
Mal m.	-		Son m.	-	-
Mat m.	-	-	Szy m.	-	-
Mei m.	-		Tsc m.	-	
Mel m.	-		Ton m.	-	
Neu m.	-		Vit m.	-	-
Nie m.	-	-	Wit m.	-	

II. Perniziosa

In der Gruppe der 31 Perniziosa-Patienten, die aus 9 Männern und 22 Frauen bestand,*) verlief der immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis von Magenschleimhaut-Autoantikörpern bei 23 Patienten (74 %) positiv und bei 8 Patienten negativ. Unter den 23 positiven Fällen waren 8 Männer und 15 Frauen, unter den 8 negativen ein Mann und 7 Frauen. Intrinsic factor-Antikörper, nach denen bei 25 - nämlich 8 männlichen und 17 weiblichen - Perniziosa-Patienten gesucht wurde, waren in 14 Fällen (56 %) feststellbar. Die Gruppe dieser 14 positiven Fälle bestand aus 4 Männern und 10 Frauen, die Gruppe der 11 negativen Fälle indessen aus 4 Männern und 7 Frauen. Auf das Auftreten oder Nicht-Auftreten der beiden hier besprochenen Antikörper-Typen hat das Geschlecht also offensichtlich keinen Einfluß. Dasselbe gilt auch für die Titerhöhe der intrinsic factor-Antikörper. Auch zwischen positivem oder negativem Antikörper-Nachweis einerseits und Krankheitsdauer andererseits läßt sich kein Zusammenhang erkennen: Für alle drei Gruppen - nämlich Gesamtgruppe, Fälle mit Parietalzell-Antikörpern und Fälle mit intrinsic factor-Antikörpern - betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer 12 Jahre. Als Maß für die Krankheitsdauer wurde für die Perniziosa-Gruppe die seit Stellung der Diagnose vergangene Zeit angenommen. Allerdings muß zugegeben werden, daß dieses Verfahren keineswegs ganz unproblematisch ist; denn in der Literatur werden zum zeitlichen Intervall zwischen Sistieren der intrinsic factor-Produktion und Auftreten von B₁₂-Mangel und klinischen Symptomen stark schwankende Angaben gemacht. So rechnet Herbert (32) damit, daß 3 bis 6 Jahre nach Aufhören der intrinsic factor-Sekretion ein B₁₂-Mangel eintrete. Bock (10) erwähnt, daß vom Stillstand der intrinsic factor-Bildung bis zum Ausbruch der Perniziosa 8 bis 16 Jahre vergehen. Trotzdem mag es in diesem Zusammenhang wohl erlaubt sein, sich in Ermangelung befriedigenderer Parameter mit einer, zugegebenermaßen, nicht sehr hohen Genauigkeit bei

*) Daß die Perniziosa in Deutschland häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt, ist eine bekannte Tatsache (8).

der Feststellung der Krankheitsdauer zu begnügen.

Name	Stat.	Aufn.-Nr.*	Alter	KD	Par.z.-Ak	IF-Ak
Bau	w.	Gb	71	5	-	
Dem.	w.	5	74	23	-	+ (konz.)
Fis	w.	GB	78	23	+	+ (1:2)
Geh	w.	GB	77	19	+	-
Gil	w.	GB	64	4	+	-
Gla	w.	GB	65	12	+	+ (1:8)
Got	w.	4	60	-	-	
Gol	w.	3	79	-	-	+ (1:8)
Grü	m.	7	86	0	+	-
Han	w.	GB	64	1	+	+ (1:8)
Hüb	m.	GB	80	23	+	+ (1:8)
Hun	w.	GB	75	24	+	
Kle	w.	GB	69	19	+	+ (1:2)
Koh	w.	GB	55	5	-	-
Kri	m.	GB	80	3	+	-
Lin	w.	5	84	25	+	
Mar	w.	GB	88	17	+	+ (1:16)
Mas	w.	GB	72	12	-	-
Mic	w.	8	70	5	+	-
Pfe	m.	8	61	0	-	-
Rei	w.	GB	75	4	-	-
Rüh	w.	5	74		+	
Schu	m.	GB	73	4	+	-
Sei	m.	GB	56	2	+	+ (1:8)
Str	w.	GB	67	22	+	+ (1:8)
Tam	m.	GB	70		+	-
Ten	m.	GB	53	14	+	+ (1:32)
Weh	w.	GB	32	5	+	+ (1:16)
Wei	w.	GB	68	16	+	-
Win	w.	3	84		+	+ (1:4)
Wol	m.	GB	77	6	+	+ (1:64)

*) in der Geschwulstberatungsstelle keine Aufnahme- bzw. Ambulanznummern!

Abkürzungen: Aufn.-Nr. = Aufnahme-nummer,
 KD = Krankheitsdauer,
 Par.z.-Ak = Parietalzell-Antikörper,
 IF-Ak = intrinsic factor-Antikörper
 GB = Geschwulstberatungsstelle
 0 = weniger als 1 Jahr

III. Chronisch-atrophische Gastritis

Bei 20 Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, unter denen sich 10 Männer und 10 Frauen befanden, konnten in 9 Fällen (45 %) Magenschleimhaut-Autoantikörper nachgewiesen werden, in 11 Fällen dagegen nicht. Die Gruppe der positiven Fälle bestand aus 5 Männern und 4 Frauen, die Gruppe der negativen Fälle aus 5 Männern und 6 Frauen. Auch hier ließ sich keine Beziehung zu Alter oder Geschlecht der Patienten erkennen. Die Frage der Krankheitsdauer mußte bei der chronisch-atrophischen Gastritis, ebenso wie auch bei den weiter unten besprochenen Gruppen der Magen-Ulcus- und Magen-Carcinom-Fälle, aus grundsätzlichen Erwägungen heraus unberücksichtigt bleiben. Denn der tatsächliche Beginn vor allem der beiden erstgenannten Krankheiten läßt sich rückblickend nicht einmal näherungsweise zeitlich fixieren: die klinische Symptomatik ist hierbei oft so vieldeutig, daß anamnestische Angaben z.B. über das erstmalige Auftreten bestimmter Beschwerden hierfür nicht verwertbar sind. Vor allem aber treten die entsprechenden Symptome ganz sicherlich nicht in einem konstanten Intervall nach dem tatsächlichen Beginn der betreffenden Erkrankung auf. Ebenso wenig ist das für die endgültige Stellung der Diagnose anzunehmen. Auch aus objektiven Befunden erhält man bei den genannten Krankheiten keine hinreichend sicheren Hinweise darauf, wie lange der Krankheitsbeginn schon zurückliegen mag. - Intrinsic factor-Antikörper wurden, in Übereinstimmung mit der Literatur, bei keinem einzigen der darauf untersuchten Patienten (7 Fälle) mit chronisch-atrophischer Gastritis gefunden. Eine leichte Abweichung von den in der Literatur angegebenen Werten bedeuten dagegen die für das hier untersuchte Krankengut oben mitgeteilten 45 % positiver Befunde bei der Suche nach Parietalzell-Antikörpern.

Name		Station	Aufn.-Nr.	Alter	Par.z.Ak	IF-Ak
Amt	w.	3	1919/66	76	+	
Asc	m.	9	4529/66	72	-	
Ber	w.	3	7473/68	65	+	
Eud	w.	3	7863/67	39	-	
Hae	m.	9	3551/67	73	+	
Hah	m.	7	5228/66	64	-	
Kie	m.	3	5141/68	43	-	-
Koswi.	m.	8	2375/68	56	-	-
Kra	w.	4	2558/68	73	-	
Loh	m.	8	1573/66	36	+	
Ne	m.	9	7496/68	67	-	-
Pin	w.	4	816/66	67	+	
Pre	w.	5	5493/66	75	-	
Puc	w.	3	H3/67 ^D	76	-	
Roh	m.	7	4850/68	63	+	-
Schu	w.	5	5139/68	69	+	-
Sei	w.	3	2608/68	67	-	-
Toe	m.	7	5099/68	69	+	-
Wol	w.	5	504/68 ^D	62	-	
Zim	m.	9	2217/66	52	+	

IV. Magen-Ulcus

Bei den 18 Magen-Ulcus-Kranken, von denen 11 männlichen und 7 weiblichen Geschlechts waren, verlief der Nachweis von Parietalzell-Antikörpern in 3 Fällen, nämlich 2 Männern und einer Frau, (17 %) positiv und in 15 Fällen - 9 Männern und 6 Frauen - negativ. Dieser Befund liegt innerhalb des Spielraumes der in der Literatur zu findenden Werte. Die Suche nach intrinsic factor-Antikörpern (8 Fälle) verlief wiederum stets negativ.

Bast	m.	8	1005/66	69		
Bre	w.	3	6313/68	77	-	-
Geb	w.	2	8460/68	28	-	
Ged	w.	3	8044/68	18	-	
Gün	m.	8	2097/66	52	+	
Gut	m.	8	8582/68	60	-	
Ham	m.	9	4034/68	29	-	-
Kaz	m.	7	8539/68	44	-	
Kno	m.	10	8094/68	64	+	
Lau	m.	8	5436/68	58	-	-
Leh	w.	15	8691/68	-		
Mor	w.	4	4106/68	68	-	-

Name	Station	Aufn.-Nr.	Alter	Par.z.Ak	IF-Ak
Orl m.	7	4413/68	65	-	-
Rah w.	5	3668/68	54	-	-
Schrö m.	7	8297/68	64	-	-
Ste w.		6312/68	53	+	
Ste m.	7	8045/68	81	-	
Wit m.	7	8705/68	28	-	-

V. Magen-Carcinom

Bei den 13 Patienten mit Magen-Carcinom (7 Männern und 6 Frauen) wurden Parietalzell-Antikörper nur in einem einzigen Fall (einem Mann) gefunden (Prozentangabe erübrigt sich), bei den übrigen 12 Fällen (6 Männern und 6 Frauen) dagegen nicht. Intrinsic factor-Antikörper waren bei keinem der darauf untersuchten drei Magen-Carcinom-Patienten nachweisbar.

Bau w.	2	8434/68	70	-	
Buc w.	5	8901/68	60	-	
Eng w.	4	5878/68		-	-
Kas m.	8	5565/66	61	-	
Mar m.	8			-	
Mit m.	9	2475/68	43	-	-
Poc w.	7	9072/68	65	-	
Qua w.	29	8043/68	71	-	
Ris w.	8	1493/66	79	-	
Schö m.	26	8899/68	69	+	
Slo m.	7	8486/68	74	-	
Spi m.	7	4468/68	59	-	-
Tor m.	9	8261/68	67	-	

Insgesamt hat sich also eine recht gute Übereinstimmung mit den in der Literatur mitgeteilten Werten ergeben. Allerdings liegen die hier ermittelten Prozentsätze positiver Parietalzell-Antikörper-Befunde bei Kontrollen, Perniziosa- und Gastritis-Patienten etwas niedriger als üblicherweise. Wenn diese Tatsache eine gemeinsame Ursache etwa in der Methodik haben sollte, könnte sie wohl darin liegen, daß das Serum zur Untersuchung jeweils 1 : 4 verdünnt wurde (s.o.).

D i s k u s s i o n

Bei jeder an kranken Menschen vorgenommenen Studie ist der gemeinsame Fluchtpunkt, von dem die experimentellen Fragestellungen ausgehen und in dem sich die Erwägungen über die aus ihnen zu ziehenden Schlußfolgerungen wieder treffen, die Frage nach dem diagnostischen und therapeutischen Gewinn. Über diesen erstrebten unmittelbaren Nutzen hinaus aber interessieren in zweiter Linie auch allgemeinere Probleme etwa der Ätiologie und Pathogenes der untersuchten Krankheit bzw. Krankheiten.

I. a) Klinische Bedeutung der Parietalzell-Antikörper

Hinsichtlich der Belegzell-Autoantikörper ist nach den hier vorgelegten Ergebnissen sowie nach dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse schon die erste Frage nach dem unmittelbaren klinischen Nutzen nicht ganz leicht zu beantworten: Daß man aus dem Nachweis von Magenschleimhaut-Autoantikörpern z.B. bei der Perniziosa keinen Hinweis auf die Dauer der Erkrankung bekommt, wurde oben gezeigt und ist ja auch von anderen Autoren immer wieder festgestellt worden (29,57,16). Umgekehrt ist, soweit wir sehen, bei den hier besprochenen Krankheiten noch nie eine Korrelation zwischen Antikörper-Befund bzw. Titerhöhe und Krankheitsdauer und Therapie andererseits aufgezeigt worden. Daß man mit einem positiven Antikörper-Befund aber auch in differentialdiagnostischer Hinsicht keine ganz eindeutige Aussage erhält, ergibt sich daraus, daß die Parietalzell-Antikörper, wenn auch in sehr unterschiedlicher Häufigkeit, ja doch bei einer größeren Anzahl untereinander recht verschiedener Krankheiten vorkommen können. Andererseits aber gilt es zu bedenken, daß wir uns in der gesamten klinischen Medizin mit Recht zunehmend daran gewöhnen, einen einzelnen Laborwert keinesfalls einfach als "Code-Wort" für eine ganz bestimmte endgültige Diagnose zu werten, sondern immer nur im Zusammen-

hang mit allen anderen klinischen und theoretisch-technischen Befunden zu interpretieren. So gesehen, kann der Nachweis von Parietalzell-Antikörpern in bestimmten Situationen durchaus differentialdiagnostische Hilfe leisten: So machen sie bei vorliegender megaloblastischer Anämie die Diagnose "Perniziosa" immerhin wahrscheinlich (19). Weiterhin deuten sie bei sonst uncharakteristischer Symptomatik in der Frage, ob ein Magen-Carcinom oder aber eine chronische Gastritis vorliege, eher auf die letztere Erkrankung. Bei der Abgrenzung gegenüber dem gesunden Magen sprechen sie mit großer Sicherheit für eine Gastritis (19). Darüber hinaus erscheint die Suche nach Parietalzell-Antikörpern auch bei Verwandten ersten Grades von Perniziosa-Kranken sowie bei Patienten mit Krankheiten, die sich mit der Perniziosa häufig überlappen (s.o.), als screening-test durchaus sinnvoll (19). Beide Personenkreise sind ja hinsichtlich einer möglichen Perniziosa-Entstehung mit einem überdurchschnittlichen Risiko belastet.

Außer diesen diagnostischen Aspekten könnte der Nachweis von Magenschleimhaut-Antikörpern in bestimmten Fällen aber auch noch therapeutische Konsequenzen haben: So haben beispielsweise Ardeman und Chanarin (4) bei Gastritis und entsprechendem Antikörper-Befund zur Dämpfung der Antikörper-Produktion und des autoaggressiven Prozesses eine Corticoid-Therapie durchgeführt und eine daraufhin eingetretene Schleimhautregeneration bioptisch nachgewiesen. Taylor (71) schlug sogar vor, bei sehr frühzeitig diagnostizierter Magenschleimhaut-Atrophie mit Hilfe von Corticosteroiden die Entstehung einer Perniziosa zu verhindern. Da es sich hierbei ja ganz offensichtlich um eine Langzeittherapie handeln müßte, dürfte es jedoch sehr fraglich sein, ob man diesem Vorschlag folgen sollte. Die Risiken einer solchen Behandlung und die heutigen Möglichkeiten der Perniziosa-Therapie sprechen wohl eher dagegen.

I. b) Klinische Bedeutung der intrinsic factor-Antikörper

Ebenso wie der Nachweis von Parietalzell-Antikörpern ist auch ein positiver intrinsic factor-Antikörper-Befund nur ein Stein im diagnostischen Mosaik, der andere Untersuchungsmethoden keineswegs überflüssig macht, trotzdem aber wertvolle Hilfe leisten kann. Wie ja auch durch die hier vorgelegten Ergebnisse (s.o.) bestätigt wurde, sind die intrinsic factor-Antikörper ausschließlich oder doch wenigstens fast ausschließlich bei Perniziosa-Kranken nachweisbar. In den wenigen Fällen, in denen sie von einigen Untersuchern gefunden wurden, ohne daß eine Perniziosa vorgelegen hätte, handelte es sich um Patienten mit denjenigen Krankheiten, die sich mit der Perniziosa überlappen, oder aber um nahe Verwandte von Perniziosa-Kranken. Insgesamt sind die intrinsic factor-Antikörper trotz dieser geringfügigen Einschränkung als für die Perniziosa in hohem Grade pathognomonisch anzusehen. Nach ihnen zu suchen wäre also, wie u.a. schon Hartl et al. (28) festgestellt haben, in allen diagnostisch unklaren Fällen von megaloblastischer Anämie durchaus sinnvoll. Fisher und Taylor (19) halten bei vorliegender megaloblastischer Anämie, wenn sowohl Parietalzell- als auch intrinsic factor-Antikörper nachgewiesen sind, die Diagnose "Perniziosa" für fast sicher.

Ein therapeutischer Aspekt läßt sich für die intrinsic factor-Antikörper angesichts der heutigen Perniziosa-Behandlung dagegen nicht ausmachen: Solange das Vitamin B_{12} regelmäßig und in ausreichender Dosierung parenteral appliziert wird, dürfte die Blockierung des intrinsic factor durch entsprechende Antikörper für den B_{12} -Haushalt keine entscheidende Rolle spielen. In dieser Situation erscheint es nicht angezeigt, um einer verbesserten enteralen B_{12} -Resorption willen die Risiken einer immunsuppressiven Therapie in Kauf nehmen zu wollen.

II. Wo werden die gastrotropen Autoantikörper gebildet?

Schwieriger noch als die klinische Bedeutung der hier besprochenen Antikörper zu beurteilen ist es, zu den hiervon ausgehenden grundsätzlicheren Problemen Stellung zu nehmen. So besteht schon darüber, wo nun die gastrotropen Autoantikörper entstehen, bis heute keine endgültige Klarheit. Roitt und Doniach (57) halten dafür, daß die Gegenwart lymphatischer Keimzentren in der Magenschleimhaut von Perniziosa-Kranken auf eine lokale Antikörper-Synthese hindeute. Mit dieser Ansicht treffen sich auch folgende Überlegungen:*) Antikörper können überall dort gebildet werden, wo sich Lymphozyten und Plasmazellen befinden, vor allem in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ferner lokal in Lymphfollikeln und entzündlichen Granulomen. Im Experiment ist der Ort der Antikörper-Produktion weitgehend von der Art der Antigen-Zufuhr abhängig: so führt intravenöse Antigen-Applikation zu einer vorwiegend in der Milz stattfindenden Antikörper-Bildung, subcutane Injektion des Antigens dagegen besonders zu lokaler Antikörper-Entstehung. In jedem Fall kommt noch das Knochenmark als weitere Antikörper-Produktionsstätte hinzu. Für die mikrosomalen Magenschleimhaut-Antigene ist wohl eher mit einem sukzessiven, lokalen Freiwerden und weniger mit einem massiven, generalisierten überschwemmen des Organismus zu rechnen. So würde man wohl auch an eine vorwiegend lokale Bildung der Parietalzell-Antikörper denken. Wie Irvine (37) schon 1963 erwogen hat, könnten sie sich dann gleich am Ort ihrer Entstehung mit dem entsprechenden Antigen zu Immunaggregaten verbinden und wären erst bei Überschuß im Serum nachweisbar. In diesem Zusammenhang ist eine 1971 veröffentlichte Arbeit von Strickland et al. (69) von Interesse. Darin wurde u.a. die schon vorher bekannte Tatsache, daß die gastrotropen Autoantikörper verschiedenen Immunglobulinklassen (IgG, IgA, IgM) angehören können, näher untersucht, und es ergab sich ein enger Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer der drei Antikörperklassen und dem biologischen Ma-

*) Hierzu siehe besonders Steffen (68), S.73 ff.

terial, in dem die betreffenden Antikörper gefunden wurden: Serum, Mucosa oder Magensaft. Offenbar, so meinen jedenfalls die genannten Autoren, werden die im Serum und die im Magensaft nachweisbaren gastrotropen Autoantikörper z.T. oder alle an verschiedenen Orten gebildet.

III. Ätiologische Bedeutung der gastrotropen Autoantikörper

Zu den entscheidenden Problemen bei allen Autoantikörpern gehört zweifellos die Frage nach ihrer ätiologischen Bedeutung. Im einzelnen geht es vor allem darum, ob durch das entsprechende Antigen in vivo auch tatsächlich eine Antikörper-Bildung auslösbar ist und ob diese Antikörper dann einen erkennbaren pathogenen Effekt haben. Hierzu sind von mehreren Arbeitsgruppen tierexperimentelle Untersuchungen veröffentlicht worden. So teilten Fixa und Krentz (20) 1968 mit, daß bei Hunden nach intradermaler Injektion von auto-, homo- und heterologem Magensaft in Kombination mit Freund-Adjuvans Parietalzell-Antikörper auftraten. Gleichzeitig seien eine Verminderung der Parietalzellen, Infiltration des Magenschleimhautstromas durch Lymphozyten und Eosinophile, Proliferation des interstitiellen Bindegewebes sowie schließlich eine Drüsen-Atrophie zu beobachten. Hausamen et al. (30) berichteten 1969 auf dem deutschen Internisten-Kongreß, daß sie bei Meerschweinchen durch Injektion heterologer gastrotroper Antikörper Blutungen, Kapillarerweiterungen, Extravasate, Infiltration neutrophiler Granulozyten und Ablagerung von Gammaglobulin in der Magenschleimhaut hervorgerufen hätten: Erscheinungen, die dem Arthus-Phänomen sehr ähnlich seien. Außerdem sei eine Hemmung der DNS-Synthese in den Magenschleimhautzellen nachweisbar gewesen. Von Audrada et al. (5) wurden 1969 Immunisierungsversuche veröffentlicht, in denen sie drei Rhesusaffen Magenschleimhaut-suspensionen von Rhesusaffen in Kombination mit komplettem Freund-Adjuvans injiziert hatten. Bei allen drei Tieren waren daraufhin nicht nur zirkulierende Parietalzell-Antikör-

per, sondern auch eine chronische multifokale Gastritis mit Monozyten-Infiltration und Drüsen-Atrophie aufgetreten. Diese Veröffentlichungen zeigen also, daß eine Immunisierung gegen hetero- und homologe Magenschleimhaut-Antigene möglich ist, daß die Antikörper ihr homologes Antigen tatsächlich auch in vivo erreichen, daß sie einen pathogenen Effekt haben können und daß das morphologische Substrat dieses pathogenen Effektes dem Bild der chronisch-atrophischen Gastritis recht ähnlich ist. Diese Feststellungen müssen jedoch ganz entscheidend dahingehend eingeschränkt werden, daß sie vorerst nur für die Bedingungen der geschilderten Tierversuche Gültigkeit besitzen. Besonderes Gewicht erhält diese Einschränkung angesichts der Tatsache, daß man ja gar keine hinreichende Gewißheit darüber besitzt, daß das im Experiment verwendete Antigen nach seiner Isolierung, Aufbereitung und Applikation zusammen mit Freund-Adjuvans sich auch wirklich in demselben Zustand befindet wie das Autoantigen zu dem Zeitpunkt, an dem es die Autoimmunisierung auslöst. Dasselbe würde auch für entsprechende Experimente am Menschen gelten, die sich aber normalerweise aus naheliegenden Gründen von selbst verbieten. (Allerdings sind von Kaplan et al. (42) zwei ältere Männer, die bereits an diagnostisch gesicherter Perniziosa litten, gegen Schweine-intrinsic factor immunisiert worden. Bemerkenswerterweise blieb dabei die Fähigkeit oral verabreichter Schweine-intrinsic factor-Präparate, bei diesen Patienten die B_{12} -Absorption zu verbessern, völlig unbeeinträchtigt.) Vor allem käme natürlich eine Autoimmunisierung mit Parietalzell-Antigen nicht in Betracht. Immerhin liegen aber wenigstens über bestimmte spontane "Natur-Experimente" Beobachtungen vor: Bar-Shany und Herbert (6) beschrieben 1967 den Fall eines Neugeborenen, das vor seiner Geburt von seiner Perniziosa-kranken Mutter diaplazentar intrinsic factor-Antikörper erhalten hatte und das im Verlaufe mehrerer Wochen trotz stark erniedrigter B_{12} -spiegel und beginnender hämatologischer Veränderungen keinerlei morphologische Alteration seiner Magenschleimhaut

aufwies. Von anderen Autoren wurde in derartigen Fällen sogar die Abwesenheit jeglicher Symptome mitgeteilt (29). Man darf aber nicht außer Acht lassen, daß sich diese Beobachtungen nicht etwa auf aktiv gebildete Autoantikörper, sondern nur auf passiv zugeführte homologe Antikörper beziehen. Der augenblickliche Stand der experimentellen Forschung legt also noch keine in sich geschlossene Gesamtinterpretation der ätiologischen und pathogenetischen Bedeutung der gastrotropen Autoantikörper zwingend nahe, und es ist noch erheblicher Raum für individuelle Überlegungen zu diesen Fragen. In bezug auf die Parietalzell-Antikörper erwägen Fisher und Taylor (19) die Möglichkeit, daß spezifische Antigen-Antikörper-Komplexe in der Magenschleimhaut ähnlich wie in den Nierenglomerula entzündliche Prozesse hervorrufen könnten. Aber es wäre auch denkbar, den Antikörpern unabhängig von ihrer möglichen primären pathogenen Wirkung eine Bedeutung für die sekundäre Verselbständigung des autoaggressiven Prozesses zuzuschreiben:*) Die mikrosomalen Parietalzell-Antigene könnten durch die Reaktion mit den homologen Antikörpern jeweils so verändert werden, daß sie autoimmunogen wirken und somit die Autoantikörper-Bildung schließlich perpetuieren würden. Hinsichtlich pathogener Wirkungen der intrinsic factor-Antikörper wurde schon wiederholt folgende Konzeption erwogen (57,19): Bei atrophischer Gastritis herrsche noch eine gewisse Zeit lang ein Gleichgewicht zwischen Regeneration und autoimmunaggressiver Zerstörung der Magenschleimhaut, wobei die ständige Erneuerung der intrinsic factor-bildenden Zellen zur Deckung des täglichen B₁₂-Bedarfs gerade ausreiche. In diesem Stadium könnten die dann noch produzierten geringen intrinsic factor-Mengen durch Antikörper neutralisiert werden, wodurch schließlich die Anämie ausgelöst würde.

An Hand dieser vielfältigen Probleme dürfte es wohl deutlich geworden sein, daß es mehr als nur die obligatorische Ab-

*) Hierzu siehe Steffen (65), S.378 ff. und 408 f.

schluß-Floskel bedeutet, wenn hier noch einmal die Notwendigkeit hervorgehoben wird, sowohl die immunologischen Aspekte der Perniziosa im besonderen als auch die Autoimmunphänomene der Magenschleimhaut im allgemeinen noch weiterer intensiver Bearbeitung zu unterziehen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurden die Seren von 34 Blutspendern, 31 Perniziosa-Kranken, 20 Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, 18 Magen-Ulcus-Kranken und 13 Magen-Carcinom-Patienten immunfluoreszenzmikroskopisch mit der indirekten Coons-Technik auf zirkulierende Parietalzell-Autoantikörper untersucht. Außerdem wurden mit Hilfe der Kohle-Adsorptionstechnik nach Ardeman und Chanarin und Gottlieb et al. die Seren von 12 Blutspendern, 25 Perniziosa-Kranken, 7 Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, 8 Magen-Ulcus-Kranken und 3 Magen-Carcinom-Patienten auf intrinsic factor-Autoantikörper untersucht. Die Ergebnisse standen in recht guter Übereinstimmung mit den in der Literatur für die entsprechenden Personengruppen angegebenen Werten.

Ausgehend von diesen Befunden, wird die Bedeutung dieser Antikörper-Befunde für die Klinik unter diagnostischen, differentialdiagnostischen und therapeutischen Aspekten erwogen. Weiterhin werden Probleme der Entstehung und der ätiologischen Bedeutung der gastrotropen Autoantikörper diskutiert.

L i t e r a t u r

1. Adams, J.F., A.I.M. Glen, E.H. Kennedy, I.L. Mackenzie, J.M. Morrow, J.R. Anderson, K.G. Grey, D.G. Middleton:
The Histological and Secretory Changes in the Stomach in Patients with Autoimmunity to Gastric Parietal Cells.
Lancet 1964/I, 401
2. Addison, T.:
London Med. Gaz. 8, 517 (1849), zit. nach (31)
3. Ardeman, S., I. Chanarin:
A Method for the Assay of Human Gastric Intrinsic Factor and for the Detection and Titration of Antibodies against Intrinsic Factor.
Lancet 1963/II, 1350
4. Ardeman, S., I. Chanarin:
Steroids and Addisonian Pernicious Anaemia.
New Engl. J. of Med. 273, 1352 (1965)
5. Audrada, J.A., N.R. Rose, E.C. Audrada:
Experimental Autoimmune Gastritis in the Rhesus Monkey.
Clin. Exp. Immunol. 4, 293 (1969)
6. Bar-Shany, S., V. Herbert:
Transplacentally Acquired Antibody to Intrinsic Factor with Vitamin B₁₂ Deficiency.
Blood 30, 777 (1967)
7. Bauer, S., I.M. Roitt, D. Doniach:
Characterization of the Human Gastric Parietal Cell Autoantigen.
Immunol. 8, 62 (1965)
8. Begemann, H., J. Rastetter:
Die megaloblastischen Anämien.
in: Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., hrsg. von H. Schwiegk, Band II/2, hrsg. von L. Heilmeyer, Berlin - Heidelberg - New York 1970, S.68

9. Biermer, A.:
42. Vers. dtsch. Naturf. und Ärzte, Dresden 1868
10. Bock, H.E.:
Diskussionsbemerkungen nach (29)
11. Castle, W.B.:
Amer. J. Med. Sci. 178, 748 (1929), zit nach (31)
12. Chanarin, I.:
The Megaloblastic Anaemias.
Oxford 1969
13. Coons, A.H., M.H. Kaplan:
Localization of Antigen in Tissue Cells Improvements
in Method for Detection of Antigen by Means of Flu-
rescent Antibody.
J. Exp. Med. 91, 1 (1950)
14. De Boer, W.G.R.M., R.C. Nairn, A. Maxwell:
Pernicious Anaemia Autoantibody to Gastric Parietal
Cells. Immunofluorescence Test with Rat Stomach.
J. Clin. Pathol. 18, 456 (1965)
15. Doniach, D., I.M. Roitt, K.B. Taylor:
Autoimmune Phaenomena in Pernicious Anaemia.
Brit. Med. J. 1963/2, 1374
16. Doniach, D., I.M. Roitt:
An Evaluation of Gastric and Thyroid Auto-Immunity in
Relation to Hematologic Disorders.
Seminars in Hematology I, 3 (1964)
17. Faillard, H., W. Pribilla, H.E. Posth:
Untersuchungen über Intrinsic Factor-aktive Mucoide,
in: Heinrich, H.C., Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor.
Stuttgart 1962, S.465
18. Fenwick, S.:
On Atrophy of the Stomach.
Lancet 1870/II, 78, zit. nach (8)

19. Fisher, J.M., K.B. Taylor:
The Significance of Gastric Antibodies.
Brit. J. of Hematol. 20, 1 (1971)
20. Fixa, B., K. Krentz:
Chronische Gastritis und Autoimmunität.
Med. Klin. 63, 1061 (1968)
21. Gänsslen, M.:
Ein wirksamer, injizierbarer Leberextrakt.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1930, 524
22. Garrido-Pinson, G.C., M.D. Turner, J.H. Crookston, I.M.
Samloff, L.L. Miller, H.L. Segal:
Studies of Human Intrinsic Factor Auto-Antibodies.
J. Immunol. 97, 897 (1966)
23. Glass, G.B.J.:
Gastric Intrinsic Factor and its Function in the Metabolism of Vitamin B₁₂.
Physiol. Rev. 43, 529 (1963)
24. Glass, G.B.J.:
in: Semb, L.S., J. Myren: The Physiology of Gastric Secretion, Oslo 1968, zit. nach: Martini, G.A., H.A. Schmidt: Magen, in: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von W. Siegenthaler, Stuttgart 1970, S.652 ff.
25. Goldberg, L.S., I.M. Samloff, E.V. Barnett:
Radioimmunodiffusion Inhibition Test for Detection of Blocking Autoantibody to Intrinsic Factor.
I. Immunol. 99, 954 (1967)
26. Gottlieb, C., K.S. Lau, L.R. Wasserman, V. Herbert:
Rapid Charcoal Assay for Intrinsic Factor (IF), Gastric Juice Unsaturated B₁₂ Binding Capacity, Antibody to IF, and Serum Unsaturated B₁₂ Binding Capacity.
Blood 25, 875 (1965)

27. Gräsbeck, R.:
Physiology and Pathology of Vitamin B₁₂-Absorption,
Distribution and Excretion.
Advances in Clin. Chem. 3, 345 (1960)
28. Hartl, W., E. Genth, H.H. Waldeck:
Autoimmunphänomene bei perniziöser Anämie und atro-
phischer Gastritis.
Dtsch. med. Wschr. 93, 641 (1968)
29. Hartl, W.:
Immune Phaenomena in Pernicious Anaemia.
in: Current Problems in Immunology, ed. by O. Westphal,
H.-E. Bock, E. Grundmann, Berlin-Heidelberg-New York,
1969
30. Hausamen, T.-U., D.A. Halcrow, K.B. Taylor:
Biologische Wirkungen gastro-intestinaler Antikörper.
Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 75, 723 (1969)
31. Heilmeyer, L., H. Begemann:
Blut und Blutkrankheiten.
in: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., hrsg. von
G. v. Bergmann, W. Frey, A. Schwiegk, Bd. II, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1951
32. Herbert, V.:
Drugs Effective in Megaloblastic Anaemias.
in: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th Ed.,
ed. by L.S. Goodman and A. Gilman, London-Toronto 1970,
S. 1414 ff.
33. Hodgkin, D.C., J.H. Pickworth, K.M. Robertson, R.J. True-
blood, J.G. Prosen, R. White, J.R. Bonnet, A.W. Cannon,
I. Johnson, A. Sutherland, I. Todd, E.L. Smith

34. Hoedemaeker, P.J., S. Ito:
Ultrastructural Localization of Gastric Parietal Cell
Antigen with Peroxidase-Coupled Antibody.
Lab. Invest. 22, 184 (1970)
35. Hom, B.L., H. Olesen, M. Schwartz:
Turnover of ⁵⁷Co Labelled Vitamin B₁₂-Transcobalamin II
and Autologous ¹³¹I Labelled IgG in a Patient with
Antibodies to Transcobalamin II.
Scand. J. Haematol. 5, 107 (1968)
36. Irvine, W.J., S.H. Davies, I.W. Delamore, A.W. Williams:
Immunological Relationship between Pernicious Anaemia
and Thyroid Disease.
Brit. Med. J. 1962/2, 454
37. Irvine, W.J.:
Gastric Antibodies Studies by Fluorescence Microscopy.
Quart. J. Exp. Physiol. 48, 427 (1963)
38. Irvine, W.J.:
The Immunoassay of Gastric Intrinsic Factor and the
Titration of Antibody to Intrinsic Factor.
Clin. Exp. Immunol. 1, 99 (1966)
39. Irvine, W.J., A.G. Stewart, L. Scarth:
A Clinical and Immunological Study of Adrenocortical
Insufficiency (Addison's Disease).
Clin. Exp. Immunol. 2, 31 (1967)
40. Jeffries, G.H., D. Wittoskins, M.H. Sleisenger:
Antibody to Intrinsic Factor in Serum from Patients
with Pernicious Anaemia.
J. Clin. Invest. 41, 1106 (1962)
41. Jeffries, G.H., M.H. Sleisenger:
Studies of Parietal Cell Antibody in Pernicious Anaemia.
J. Clin. Invest. 44, 2021 (1965)
42. Kaplan, M.E., R. Zalusky, J. Remington, V. Herbert:
Immunologic Studies with Intrinsic Factor in Man.
J. Clin. Invest. 42, 368 (1963)

43. Markson, J.L., J.M. Moore:
Autoimmunity in Pernicious Anaemia and Iron-Deficiency
anaemia. A Complement-Fixation Test Using Human Gastric
Mucosa.
Lancet 1962/II, 1240
44. Mayersbach, H.v.:
Immunhistologische Methoden in der Histochemie.
in: Handbuch der Histochemie, hrsg. von W. Graumann
und K. Neumann, Band I/2, Stuttgart 1966
45. Mellors, R.C.:
Histochemical Demonstration of the in vivo Localization
of Antibodies: Antigenic Components of the Kidney and
the Pathogenesis of Glomerulonephritis.
J. Histochem. Cytochem. 3, 284 (1955)
46. Mellors, R.C., M. Siegel, D. Presman:
Analytic Pathology I: Histochemical Demonstration of
Antibody Localization in Tissue with Special Reference
to the Antigenic Components of Kidney and Lung.
Lab. Invest. 4, 69 (1955)
47. Mellors, R.C., J. Trias-Stella, M. Siegel, D. Presman:
Analytic Pathology II: Histopathologic Demonstration
of Glomerular Localizing Antibodies in Experimental
Glomerulonephritis.
Amer. J. Pathol. 31, 687 (1955)
48. Minot, G.R., W.L. Murphy:
Treatment of Pernicious Anaemia by a Special Diet.
J. Amer. Med. Ass. 87, 470 (1926)
49. Olesen, H., B.L. Hom, H. Schwartz:
Antibody to Transcobalamin II in Patients Treated with
Long Acting Vitamin B₁₂ Preparations.
Scand. J. Haematol. 5, 5 (1968)
50. Pribilla, W.:
Perniziöse Anämie und Antikörperbildung.
Dtsch. med. Wschr. 89, 384 (1964)

51. Pribilla, W.:
Perniziöse Anämie: Geschichte und neuere Forschungsergebnisse.
Forschung Praxis Fortbildung 17, 717 (1966)
52. Pribilla, W.:
Intrinsic-factor (Eine Übersicht)
Wissenschaftliches Beiblatt zur Materia Medica Nordmark, Nr. 55 (1966)
53. Rapp, W.:
Über ein neues Enzym des menschlichen Magensaftes.
Immunologische, elektrophoretische und enzymatische Eigenschaften einer aus der Magenschleimhaut sezernierten Carboxylesterase mit Fähigkeit zur Vitamin B₁₂-Bindung.
Klin. Wschr. 45, 533 (1967)
54. Rapp, W.:
Tabellarische Synopsis antigener Substanzen der menschlichen Magenschleimhaut.
Wiederbelebung und Organersatz 5, 102 (1968)
55. Rickes, E.L., N.G. Brink, F.R. Koniuszy, T.R. Wood, K. Folkers:
Crystalline Vitamin B₁₂.
Science 107, 396 (1948), zit. nach (51)
56. Roitt, I.M., D. Doniach, C. Shepland:
Intrinsic-Factor Autoantibodies.
Lancet 1964/II, 469
57. Roitt, I.M., D. Doniach:
Gastric Autoimmunity.
in: Textbook of Immunopathology, ed. by P.A. Miescher and H.J. Muller-Eberhard, vol.II, New York-London 1969, S. 534 ff.
58. Samloff, I.M., E.V. Barnett:
Identification of Intrinsic Factor Autoantibody and Intrinsic Factor in Man by Radioimmunodiffusion and

Radioimmuno-electrophoresis.

J. Immunol. 95, 536 (1965)

59. Schade, S.G., J. Abels, R. Schilling:
Studies on Antibody to Intrinsic Factor.
J. Clin. Invest. 46, 615 (1967)
60. Schade, S.G., P. Feick, M. Muckerheide, R.F. Schilling:
Occurrence in Gastric Juice of Antibody to a Complex
of Intrinsic Factor and Vitamin B₁₂.
New Engl. J. Med. 275, 528 (1966)
61. Schade, S.G., P.L. Feick, M.H. Imrie, R.F. Schilling:
In vitro Studies on Antibodies to Intrinsic Factor.
Clin. Exp. Immunol. 2, 399 (1967)
62. Schwartz, M., P. Lous, E. Neulengracht:
Reduced Effect of Heterologous Intrinsic Factor after
Prolonged Oral Treatment in Pernicious Anaemia.
Lancet 1957/I, 751
63. Schwartz, M.:
Intrinsic-Factor-Inhibiting Substance in Serum of
Orally Treated Patients with Pernicious Anaemia.
Lancet 1958/II, 61
64. Schwartz, M.:
Intrinsic Factor Antibody in Serum from Patients
with Pernicious Anaemia.
Lancet 1960/II, 1263
65. Seyderhelm, R., G. Opitz:
Über Leberextrakt-Behandlung der perniziösen Anämie.
Klin. Wschr. 7, 205 (1928)
66. Smith, D.T., N.F. Conant, J.W. Beard, H. Pope, D.G.
Sharp, M.A. Poston:
Zinsser's Textbook of Bacteriology, 10th Ed., New York
1952
67. Smith, E.L., L.E.J. Parker:
Biochem. J. 43, VIII (1948), zit. nach Smith, E.L.:
Vitamin B₁₂, 3th Ed., London-New York, 1965

68. Steffen, C.:
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immun-
pathologie sowie ihre klinische Anwendung.
Stuttgart 1968
69. Strickland, R.G., S. Baur, L.A.E. Ashworth, K.B. Taylor:
A Correlative Study of Immunological Phenomena in
Pernicious Anaemia.
Clin. Exp. Immunol. 8, 25 (1971)
70. Taylor, K.B., J.A. Morton:
An Antibody to Castle's Intrinsic Factor.
Lancet 1958/I, 29
71. Taylor, K.B.:
Inhibition of Intrinsic Factor by Pernicious Anaemia
Sera.
Lancet 1959/II, 106
72. Taylor, K.B., I.M. Roitt, D. Doniach, K.G. Couchman,
C. Shapland:
Autoimmune Phenomena in Pernicious Anaemia: Gastric
Antibodies.
Brit. Med. J. 1962/2, 1347
73. Tudhope, G.R., G.M. Wilson:
Deficiency of Vitamin B₁₂ in Hypothyroidism.
Lancet 1962/I, 703
74. Velde, K. te, J. Abels, G.J. Anders:
A Family Study of Pernicious Anaemia by an Immuno-
logic Method.
J. Lab. Clin. Med. 64, 177 (1964)
75. Ward, H.A., R.C. Nairn:
Extraction of Gastric Parietal Cell Autoantigen.
Clin. Exp. Immunol. 2, 565 (1967)
76. Ward, H.A., R.C. Nairn, W.G.R.M. de Boer:
Heterologous Antiserum against Gastric Parietal Cells
Induced by Sub-Microsomal Gastric Mucosal Fraction.
Clin. Exp. Immunol. 8, 461 (1971)

L e b e n s l a u f

Am 10. August 1942 wurde ich als zweiter Sohn und drittes Kind des späteren Professor Dr. med. Rudolf Rabl und seiner Ehefrau Dr. med. Ilse Rabl geb. Behrens in Kiel geboren. Von 1949 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Holstein und von 1952 bis 1961 die Johann-Heinrich-Voss-Schule in Eutin, an der ich am 2.3.1961 das Abitur ablegte. Danach leistete ich zunächst meinen Wehrdienst ab.

Vom Sommersemester 1962 an studierte ich dann Medizin und klassische Archäologie an den Universitäten Kiel, Heidelberg, Wien und Berlin. Das Staatsexamen legte ich im Winter 1967/68 in Kiel ab. Vom 1.4.1968 bis zum 31.3.1970 arbeitete ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin, am Psychiatrischen Landeskrankenhaus Wiesloch/Baden und an den Städtischen Krankenhäusern von Karlsruhe und Speyer. Seit dem 1.6.1970 arbeite ich an der Abteilung für klinische Pharmakologie an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg.

Am 16.3.1968 habe ich Kathleen Kehl aus Ann Arbor/Michigan geheiratet. Am 24.12.1969 wurde unsere Tochter Christiane geboren.

